

SEMINAR HASIL PENELITIAN

Pengaruh metotreksat terhadap kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi fase konsolidasi

disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister



DISUSUN OLEH :
Indra Yoga Maharanto
S5912008007

PROGRAM PENDIDIKAN PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2016

LEMBAR PENGESAHAN

Pengaruh metotreksat terhadap kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi fase konsolidasi

Disusun oleh:

Indra Yoga Maharanto

S591208007

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Desember 2016

Dewan Pembimbing	Nama	Tanda Tangan
Pembimbing I	Prof. Dr. B. Soebagyo, dr, Sp.A(K) NIP.194312161976031001
Pembimbing II	Muhammad Riza, dr,Sp.A (K) M.Kes NIP.197611262010011005

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Proposal tesis yang berjudul: “Pengaruh metotreksat terhadap kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi fase konsolidasi” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik Tesis berserta gelar magister saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Desember 2016

Indra Yoga Maharanto
S591208007

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami ucapkan kepada Allah subhanahu wa ta'alaah atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal ini dengan judul Pengaruh metotreksat terhadap kadar *serum glutamic pyruvic transaminase* dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi fase konsolidasi. Proposal ini dibuat sebagai salah satu tugas selama menempuh pendidikan dokter spesialis anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, untuk melengkapi syarat melakukan penelitian dan penyusunan tesis. Penulis berharap bahwa proposal ini juga bisa memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi program studi Ilmu Kesehatan Anak di bidang Hematologi-onkologi Anak. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis mengikuti program magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd selaku Direktur Pascasarjana Universitas Sebelas Maret yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis mengikuti program Magister Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
3. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan kesempatan kepada penulis sebagai PPDS I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran/RSUD Dr. Moewardi dan program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
4. dr. Endang Dewi Lestari, SpA(K), MPH, selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNS/RSDM.
5. Prof. Dr. dr. B. Soebagyo, SpA(K) selaku pembimbing substansi yang bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran.
6. dr. Muhammad Riza, Sp.A M.Kes, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak FK UNS / RSDM serta selaku

pembimbing metodologi yang bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran.

7. Kepada semua rekan-rekan peserta program pendidikan dokter spesialis anak yang telah membantu dan mendukung proses penyusunan tesis ini.

Surakarta, Desember 2016

Penulis

Indra Yoga Maharanto

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II LANDASAN TEORI	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Leukemia Limfoblastik Akut.....	5
2. Metotreksat	13
3. <i>Drug Induced Liver Injury</i> (DILI)	17
B. Kerangka Konsep.....	28
C. Penjelasan Kerangka Konsep.....	29
D. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
A. Desain Penelitian	30
B. Tempat dan Waktu	30
C. Populasi.....	30
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	30

E. Besar Sampel.....	31
F. Variabel Penelitian	31
G. Definisi Operasional Variabel Penelitian	31
H. Cara Pengumpulan Data	33
I. Alur Penelitian.....	34
J. Izin Subyek Penelitian	35
K. Pengolahan Data	35
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	36
A. Hasil Penelitian.....	36
B. Pembahasan.....	40
C. Keterbatasan Penelitian.....	41
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Bagan alur leukemia.....	10
Gambar 2	Leukemia limfoblastik akut tipe L-1	11
Gambar 3	Leukemia limfoblastik akut tipe L-2.....	11
Gambar 4	Leukemia limfoblastik akut tipe L-3.....	12
Gambar 5	Jenis obat kemoterapi dan mekanisme kerja di dalam sel.....	14
Gambar 6	Mekanisme metotreksat di DNA.....	15
Gambar 7	Bagan alur penegakan diagnosa DILI.....	17
Gambar 8	Bagan patofisiologi obat menyebabkan kerusakan sel hati.....	23
Gambar 9	Metabolism obat tahap I dan II.....	25
Gambar 10	Mekanisme hepatotoksik.....	27
Gambar 11	Histogram nilai SGPT dan SGOT dengan kejadian DILI.....	37
Gambar 12	Grafik nilai SGPT sebelum dan setelah kemoterapi.....	38
Gambar 13	Grafik nilai SGOT sebelum dan setelah kemoterapi.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Peningkatan <i>enzim transaminase</i> terhadap obat.....	21
Tabel 2.	Karakteristik dasar subjek penelitian menurut umur, jenis kelamin dan kejadian DILI.....	36
Tabel 3.	Hasil analisis uji Wilcoxon perbedaan rerata kadar SGPT sebelum dan setelah pemberian metotrexat.....	38
Tabel 4.	Hasil analisis uji t perbedaan kadar SGOT sebelum dan setelah pemberian metotreksat.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Informasi Subyek Studi Penelitian.....	45
Lampiran 2.	Lembar Persetujuan (<i>informed consent</i>).....	48
Lampiran 3.	Lembar Pengumpulan Data Penelitian.....	49
Lampiran 4.	Tabulasi data penelitian.....	51
Lampiran 5.	Hasil pengolahan data.....	52
Lampiran 6.	Protokol Kemoterapi LLA <i>High Risk</i> 2013.....	56

DAFTAR SINGKATAN

ALP	: <i>Alkali Phospatase</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
CIOMS	: <i>The councils for international organizations of medical scinces</i>
DILI	: <i>Drug Induced Liver Injury</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
FAB	: <i>Fernch American British</i>
HL-A	: <i>Human Leucocyte Lotus-A</i>
HD Mtx	: <i>High dose metotreksat</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LIC	: <i>Liver Iron Concentration</i>
LLA	: <i>Leukemia Limfoblastik Akut</i>
Mtx	: <i>Metotreksat</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SSP	: <i>Susunan Saraf Pusat</i>
ULN	: <i>Upper Limit Of Normal</i>

ABSTRAK

Latar Belakang. Leukemia adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan diferensiasi dan proliferasi sel hematopoietik. Kemoterapi merupakan pengobatan utama kanker sampai ke tahap remisi. Metotreksat merupakan obat kemoterapi dapat merusak sel-sel hati ditandai dengan peningkatan enzim transaminase.

Tujuan. Menganalisa hubungan SGPT dan SGOT dengan kejadian DILI pada anak dengan leukemia limfoblastik akut yang menjalani kemoterapi.

Metode. Penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*, subyek 20 anak leukemia limfoblastik akut di RS Dr. Moewardi Surakarta periode September hingga Oktober 2016. Data dianalisis dengan program SPSS 17.0 menggunakan uji statistik uji t pada dan uji Wilcoxon.

Hasil. Dari 20 subyek terdapat 13 laki-laki (65%) dan 7 perempuan (35%). Hasil analisis perbandingan antara kadar SGPT dan SGOT sebelum dan sesudah pemberian metotreksat pada pengobatan LLA risiko tinggi pada fase konsolidasi, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0.001$). Pada penelitian ini juga terjadi kejadian DILI, didapatkan hasil terdapat 5 kasus (25%) dari 20 kasus pasien LLA risiko tinggi pada fase konsolidasi.

Kesimpulan. Terdapat perbedaan bermakna pada kadar SGPT dan SGOT setelah diberikan metotreksat. Didapatkan 25% untuk kejadian DILI pada peningkatan SGPT dan SGOT setelah menjalani kemoterapi fase konsolidasi.

Kata kunci: SGPT dan SGOT, leukemia limfoblastik akut, metotreksat

ABSTRACT

Background. Leukemia is a neoplastic disease which is characterized with differentiation and proliferation of hematopoietic cells. Chemotherapy is one of the main therapy for cancer until the remission. Methotrexate of chemotherapy may damage the liver cells which is marked with a increase of transaminase enzymes.

Objective. To assess the correlation of SGPT, SGOT value with drug induced liver injury in children with acute lymphoblastic leukemia

Methods. Analytic observational study with cross sectional design, the subject of 20 children with acute lymphoblastic leukemia in Dr. Moewardi Hospital Surakarta, period of September to October 2016. Data were analyzed with SPSS 17.0 statistical test t test and Wilcoxon test.

Results. Of the 20 subjects, there were 13 men (65%) and 7 women (35%). The results of comparative analysis between SGPT and SGOT levels before and after administration of methotrexate in the treatment of high risk ALL in the consolidation phase, there was significant difference ($p < 0.001$). In this study, the incidence of DILI also occur, showed there were 5 cases (25%) of 20 cases of patients with high risk ALL in consolidation phase.

Conclusion. There were significant differences in SGPT and SGOT value after being given methotrexate. Obtained 25% of the incidence of DILI in an increase in SGPT and SGOT after chemotherapy in consolidation phase.

Keywords: SGPT SGOT, acute lymphoblastic leukemia, methotrexate

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Leukemia merupakan penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai oleh proliferasi sel-sel darah putih dengan manifestasi adanya sel-sel abnormal dalam darah tepi (Permono, & Ugrasena, 2012). Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang. Pada LLA terjadi ketidakmatangan limfosit atau sel yang memproduksi limfosit B maupun limfosit T. Pada penyakit ini terjadi gangguan dalam pengaturan sel lekosit, yang menyebabkan lekosit dalam darah akan berproliferasi secara tidak teratur dan tidak terkendali sehingga mengakibatkan fungsi lekosit menjadi tidak normal, bahkan dapat menimbulkan dampak yang buruk bagi tubuh karena sel leukemia berinfiltrasi ke dalam organ tubuh. Posisi sel-sel normal pada sumsum tulang akan diambil alih oleh sel-sel leukemia yang akan menyebar pada berbagai bagian ekstraseluler, sehingga akan menimbulkan gejala klinis. (Permono, & Ugrasena, 2012; Lanzkowsky, 2011).

Leukemia limfoblastik akut merupakan keganasan yang sering ditemukan pada masa anak-anak 25-30% dari seluruh keganasan pada anak, anak lelaki lebih sering ditemukan dari pada anak perempuan, dan terbanyak pada anak usia 3-4 tahun. Penyebab leukemia limfoblastik akut masih belum diketahui, namun anak-anak dengan cacat genetik mempunyai risiko lebih tinggi untuk menderita leukemia. Beberapa hal seperti faktor lingkungan, radiasi dosis tinggi, paparan bidang elektromagnetik (Permono, & Ugrasena, 2012). Secara umum pengobatan leukemia limfoblastik akut berupa kemoterapi. Kemoterapi bekerja dengan prinsip sitotoksik yaitu merusak proses mitosis dari sel-sel kanker sehingga sel-sel kanker tidak dapat membelah. Efek samping kemoterapi merupakan salah satu faktor yang harus diperhatikan dalam rangka pengobatan leukemia, hal ini dikarenakan efek samping kemoterapi dapat berakibat sangat fatal bahkan dapat berakhir dengan kematian. Efek samping kemoterapi berbeda satu dengan lainnya,

dimana akan bergantung pada jenis kemoterapi, cara pemberian dan toleransi masing-masing penderita leukemia (Mantadakis, 2009 & Lonnerholm, 2009).

Salah satu efek samping kemoterapi adalah mengakibatkan kerusakan di hati. Penggunaan dosis tinggi juga dapat mempercepat kerusakan pada hati. Kerusakan hati karena obat adalah kerusakan yang terjadi berkaitan dengan gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh karena terpajan obat atau yang biasa disebut dengan *drug induced liver injury* (DILI) (Farahmand & Sadeghian, 2010; Pugh, 2009). Organ hati merupakan suatu pusat proses metabolik pada hampir semua obat, oleh karena itu pada pemberian farmakoterapi dapat menimbulkan potensial aksi komplikasi yang menyebabkan kelainan hati. Penegakan diagnosis pada kelainan hati sangat sulit karena tidak ada satupun pemeriksaan penunjang tunggal termasuk biopsy hati yang digunakan sebagai dasar diagnosis. Kecurigaan kearah kelaianan hati akibat obat dapat dilakukan pemeriksaan penunjang berdasarkan tipe kerusakan hati, antara lain pemeriksaan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGPT), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Alkali Phosphatase* (ALP) dan bilirubin. (Purnomo, 2012).

Angka kejadian DILI sebagian besar tidak diketahui dengan pasti, hal ini dikarenakan penelitian secara prospektif pada populasi yang mengalami kerusakan hati karena efek samping obat masih relatif rendah. Beberapa penelitian tentang efek samping dari penggunaan obat kemoterapi telah dilakukan antara lain, pada penelitian yang dilakukan oleh Pertiwi *et al*, (2012) tentang gangguan hematologi pada pasien LLA yang mendapat pengobatan kemoterapi pada fase induksi dan konsolidasi. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Komalasari (2014) yang meneliti tentang peningkatan enzim hati yaitu kadar bilirubin yang mengalami peningkatan akibat kemoterapi metotreksat dan 6-merkaptopurin pada anak LLA dimana didapatkan hasil terdapat peningkatan kadar bilirubin sebesar 30% setelah menggunakan obat kemoterapi tersebut.

Pembahasan di atas menunjukkan bahwa dampak dari kerusakan hati akibat kemoterapi sangat luas, maka penelitian ini dilakukan untuk dapat

memberikan pembuktian secara ilmiah apakah terdapat pengaruh pemberian kemoterapi terhadap kejadian DILI pada penderita leukemia limfoblastik akut di rumah sakit dr. Moewardi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyokong pentingnya pemantauan secara berkala pemeriksaan tes fungsi hati pada penderita leukemia yang mendapatkan kemoterapi, sehingga dapat dilakukan langkah preventif terhadap pencegahan faktor risiko terjadinya kerusakan hati yang lebih luas.

B. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh metotreksat terhadap kadar SGPT dan SGOT pada anak leukemia limfoblastik akut risiko tinggi yang mendapat kemoterapi di fase konsolidasi.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisis hubungan kadar SGPT dan SGOT dengan pemberian metotreksat pada pasien leukemia limfoblastik akut risiko tinggi yang mendapat kemoterapi di fase konsolidasi.

2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis perbedaan kadar SGPT dan SGOT sebelum dan sesudah penggunaan metotreksat pada anak leukemia limfoblastik akut risiko tinggi di fase konsolidasi.
- b. Menganalisis prevalensi SGPT dan SGOT setelah pemberian metotreksat terhadap kejadian *drug induced liver injury* pada anak leukemia limfoblastik akut risiko tinggi di fase konsolidasi.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bidang akademik untuk Ilmu Kesehatan Anak khususnya bagian hematoonkologi anak

- a. Menghubungkan teori yang sudah ada sebelumnya.
- b. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan penelitian lebih lanjut oleh peneliti lain.

2. Manfaat bidang pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengetahui kejadian DILI pada anak dengan leukemia limfoblastik akut serta mencegah terjadinya risiko kerusakan hati yang lebih berat dikemudian hari dengan pemantauan SGPT dan SGOT secara berkala pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.

3. Manfaat bidang kedokteran keluarga

Bisa mendeteksi dini terjadinya gangguan fungsi hati pada pasien leukemia limfoblastik akut sehingga bisa dilakukan antisipasi untuk mencegah kerusakan hati lebih berat serta meningkatkan kualitas dan angka harapan hidup pasien leukemia limfoblastik akut yang mendapat pengobatan kemoterapi.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Leukemia Limfoblastik Akut

a. Definisi

Leukemia limfoblastik akut merupakan penyakit keganasan sel-sel darah yang berasal dari sumsum tulang dan ditandai dengan proliferasi maligna sel leukosit immature, pada darah tepi terlihat adanya pertumbuhan sel-sel yang abnormal (Friedling *et al*, 2015). Sel leukosit dalam darah penderita leukemia berproliferasi secara tidak teratur dan menyebabkan perubahan fungsi menjadi tidak normal sehingga mengganggu fungsi sel normal lain (Permono, 2012).

Pada LLA terjadi ketidakmatangan limfosit atau sel yang memproduksi limfosit B maupun limfosit T. Pada penyakit ini terjadi gangguan dalam pengaturan sel leukosit, yang menyebabkan leukosit dalam darah akan berproliferasi secara tidak teratur dan tidak terkendali sehingga mengakibatkan fungsi leukosit menjadi tidak normal, bahkan dapat menimbulkan dampak yang buruk bagi tubuh karena sel leukemia berinfiltrasi ke dalam organ tubuh. Posisi sel-sel normal pada sumsum tulang akan diambil alih oleh sel-sel leukemia yang akan menyebar pada berbagai bagian ekstraseluler, sehingga akan menimbulkan gejala klinis (Lanzkowsky, 2011; Permono & Ugrasena, 2012).

b. Epidemiologi

Setiap tahun di Amerika Serikat ada sekitar 2400 kasus kanker baru yang didiagnosis pada penduduk di bawah usia 15 tahun (Friedling, 2015). Sekitar 2.970 (21%) dari kasus-kasus ini merupakan leukemia limfoblastik akut (LLA). Tingkat kejadian tahunan Amerika Serikat untuk LLA dibawah usia 20 tahun adalah 35,0 per satu juta penduduk, dengan laki-laki memiliki insiden yang lebih tinggi daripada perempuan. Terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian LLA

antara ras kulit hitam dan kulit putih, dimana anak-anak kulit putih memiliki insiden hampir 2 kali lipat lebih besar. Puncak insidens LLA paling tinggi terjadi pada usia 2-5 tahun. Secara internasional, terdapat variasi antara kejadian LLA pada masa kanak-kanak dan remaja, dengan rata-rata kejadian pertahun berkisar 9-47 per juta untuk laki-laki dan 7-43 per juta untuk wanita (Pui, 2013).

c. Etiologi

Penyebab leukemia yang pasti belum diketahui, akan tetapi terdapat faktor predisposisi yang menyebabkan terjadinya LLA, seperti virus tertentu yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur gen (Tcell Leukemia–Lymphoma Virus/ HTLV), radiasi dosis tinggi, obat-obat immunosupresif, obat-obat kardiogenik seperti *diethylstilbestrol*, faktor herediter, misalnya pada kembar monozigot, serta kelainan kromosom, misalnya pada down sindrom (Friedling, 2015). Leukemia biasanya mengenai sel-sel darah putih. Penyebab dari sebagian besar jenis leukemia tidak diketahui. Paparan terhadap penyinaran (radiasi) dan bahan kimia tertentu (misalnya benzena) dan pemakaian obat antikanker, meningkatkan resiko terjadinya leukemia. Orang yang memiliki kelainan genetik tertentu (misalnya sindrom *Down* dan sindrom *Fanconi*) juga lebih peka terhadap kejadian leukemia (Lanzkowsky, 2011).

d. Patofisiologi

Leukemia adalah jenis gangguan pada sistem hematopoietik yang terkait dengan sumsum tulang dan pembuluh limfe ditandai dengan tidak terkontrolnya proliferasi dari leukemia dan prosedurnya. Sejumlah besar sel pertama menggumpal pada tempat asalnya (granulosit dalam sumsum tulang, limfosit di dalam limfaden) dan menyebar ke organ hematopoietik dan berlanjut ke organ yang lebih besar (splenomegali, hepatomegali). Proliferasi dari satu jenis sel sering mengganggu produksi normal sel hematopoietik lainnya dan mengarah ke pengembangan / pembelahan sel yang cepat dan ke sitopenia (Friedling

et al, 2015).

Pembelahan dari sel darah putih mengakibatkan menurunnya *immunocompetence* dengan meningkatnya kemungkinan terjadi infeksi. Jika penyebab leukemia adalah virus, maka virus tersebut akan mudah masuk ke dalam tubuh manusia, jika struktur antigen virus sesuai dengan struktur antigen manusia. Begitu juga sebaliknya, bila tidak sesuai maka akan ditolak oleh tubuh. Struktur antigen manusia terbentuk oleh struktur antigen dari berbagai alat tubuh terutama kulit dan selaput lendir yang terletak dipermukaan tubuh. Istilah HL-A (*Human Leucocyte Lotus-A*) antigen terhadap jaringan telah ditetapkan (WHO). Sistem HL-A individu ini diturunkan menurut hukum genetika, sehingga adanya peranan faktor ras dan keluarga dalam etiologi leukemia tidak dapat diabaikan. Prosesnya meliputi: normalnya tulang marrow diganti dengan tumor yang malignan, imaturnya sel blast (David, 2015).

Adanya proliferasi sel blast, produksi eritrosit dan platelet terganggu sehingga akan menimbulkan anemia dan trombositopenia, sistem retikuloendotelial akan terpengaruh dan menyebabkan gangguan sistem pertahanan tubuh dan mudah mengalami infeksi, manifestasi akan tampak pada gambaran gagalnya bone marrow dan infiltrasi organ, sistem saraf pusat. Gangguan pada nutrisi dan metabolisme, depresi sumsum tulang yang akan berdampak pada penurunan leukosit, eritrosit, faktor pembekuan dan peningkatan tekanan jaringan, dan adanya infiltrasi pada ekstra medular akan berakibat terjadinya pembesaran hati, limfe, nodus limfe, dan nyeri persendian. (Friedling *et al*, 2015)

Sel-sel leukemia menyusup ke dalam sumsum tulang, mengganti unsur-unsur sel yang normal. Akibatnya, timbul anemia dan dihasilkan eritrosit dalam jumlah yang tidak mencukupi. Timbul perdarahan akibat menurunnya jumlah trombosit yang bersirkulasi. Inflasi juga terjadi lebih sering karena berkurangnya jumlah leukosit. Penyusupan sel-sel leukemik ke dalam semua organ-organ vital menimbulkan

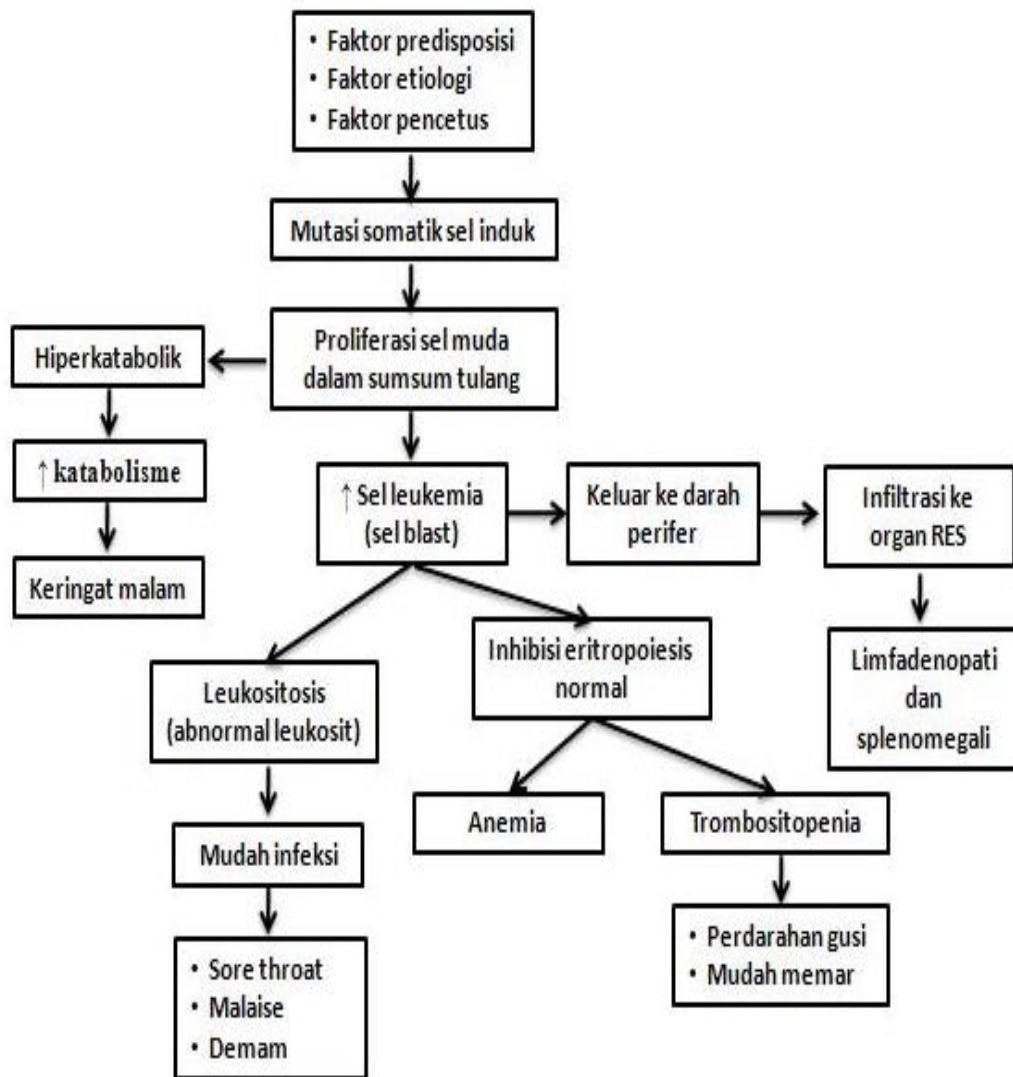
hepatomegali, splenomegali dan limfadenopati. Timbul disfungsi sumsum tulang, menyebabkan turunnya jumlah eritrosit, neutrofil dan trombosit. Sel-sel leukemik menyusupi limfonodus, limfa, hati, tulang, dan susunan saraf pusat (David, 2015).

Di semua tipe leukimia, sel yang beproliferasi dapat menekan produksi dan elemen di darah yang menyusup sumsum tulang dengan berlomba-lomba untuk menghilangkan sel normal yang berfungsi sebagai nutrisi untuk metabolisme. Tanda dan gejala dari leukimia merupakan hasil dari infiltrasi sumsum tulang, dengan 3 manifestasi yaitu anemia dan penurunan RBC, infeksi dari neutropenia, dan pendarahan karena produksi platelet yang menurun. Invasi sel leukimia yang berangsur-angsur pada sumsum menimbulkan kelemahan pada tulang dan cenderung terjadi fraktur, sehingga menimbulkan nyeri. Ginjal, hati, dan kelenjar limfe mengalami pembesaran dan akhirnya fibrosis, leukimia juga berpengaruh pada SSP dimana terjadi peningkatan tekanan intra kranial sehingga menyebabkan nyeri pada kepala, letargi, papil edema, penurunan kesadaran dan kaku duduk. (David, 2015; Friehling *et al*, 2015)

Beberapa kepustakaan bervariasi menyebutkan bahwa gejala dan tanda klinis yang paling umum muncul pada LLA. Kebanyakan menyebutkan bahwa gejala yang paling sering muncul adalah demam (60%), lesu dan mudah lelah (50%), pucat (40%), manifestasi perdarahan (petekie, purpura) (48%), serta nyeri tulang (23%). Hepatosplenomegali terjadi kebanyakan penderita tetapi umumnya tidak menimbulkan keluhan. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia, trombositopenia dan neutropenia yang menggambarkan kegagalan sumsum tulang dalam memproduksi sel-sel tersebut. Dapat juga terjadi eosinofilia relatif (Lanzkowsky, 2011).

e. Diagnosis

Diagnosis definitif LLA yang digambarkan pada bagan 1 diperoleh dari pemeriksaan aspirasi sumsum tulang. Terdapatnya sel blas >20% dari 200 sel berinti mengesankan adanya LLA. Selain jumlah sel blas, ditentukan pula morfologi dari sel blas tersebut sesuai dengan klasifikasi menurut FAB yaitu L1, L2 atau L3. Pemeriksaan radiografi dada, cairan serebrospinal dan beberapa pemeriksaan penunjang lainnya diperlukan untuk mengetahui ada tidaknya infiltrasi sel leukemia ke organ lain. Untuk memasukkan LLA dalam kategori risiko tinggi risiko tinggi antara lain apabila didapatkan umur <1 tahun atau >10 tahun, jumlah leukosit pada awal terdiagnosis >50.000/ μ l, dan adanya massa di mediastinum (Lanzkowsky, 2011).



Gambar 1. Bagan alur leukemia (Komalasari *et al*, 2014).

f. Klasifikasi

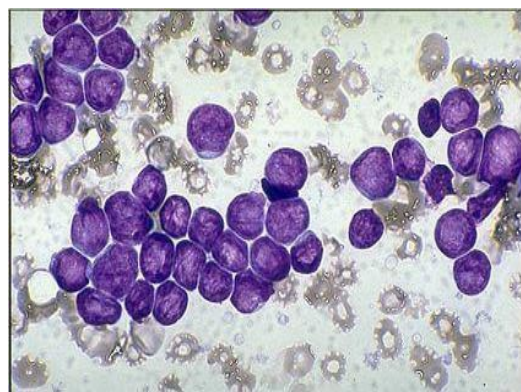
Klasifikasi LLA dibagi menjadi dua yaitu

1. Risiko tinggi atau *high risk* (HR) bila jumlah leukosit darah tepi $>50.000/\text{ml}$, ditemukan sel *blast* pada susunan saraf pusat, jumlah total *blast* setelah 1 minggu diterapi lebih dari $1000/\text{mm}^3$, ada massa di mediastinum, dan umur <1 tahun atau >10 tahun. Pasien yang berusia antara 1 dan 9 tahun dengan leukosit awal $<50.000/\text{mm}^3$ yang mencakup dua pertiga dari pasien pre-B LLA, memiliki angka ketahanan hidup 4 tahun sebanyak 80% termasuk dalam kategori. (Lonnerholm, 2009).

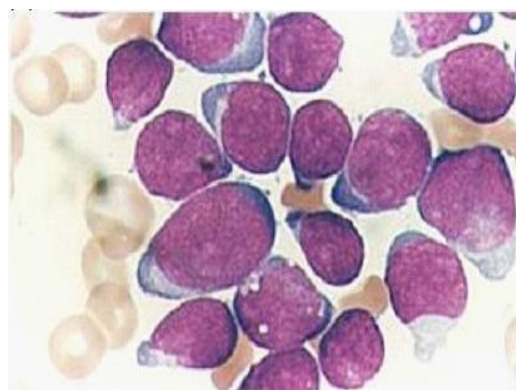
2. Risiko standar atau *standar risk* (SR) bila tidak didapatkan tanda-tanda yang terdapat pada HR.

Secara morfologik, menurut FAB (*French, British and America*), LLA dibagi menjadi tiga yaitu: (Arceci *et al*, 2007).

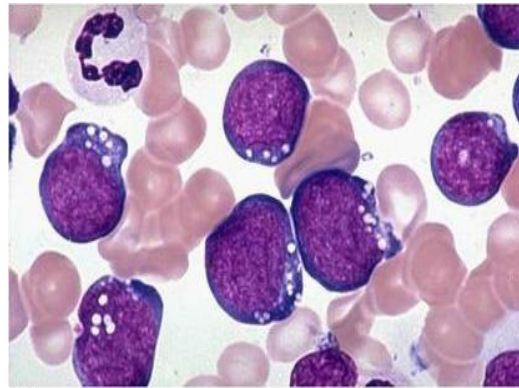
1. L1 : LLA dengan sel limfoblas kecil-kecil dan merupakan 84% dari LLA.
2. L2 : Sel lebih besar, inti ireguler, kromatin bergumpal, nukleoli prominen dan sitoplasma agak banyak, merupakan 14% dari LLA.
3. L3 : LLA mirip dengan limfoma Burkitt, yaitu sitoplasma basofil dengan banyak vakuola, hanya merupakan 1% dari LLA.



Gambar 2 : Leukemia limfoblastik akut tipe L-1(Arceci *et al*, 2007)



Gambar 3 : Leukemia limfoblastik akut tipe L-2 (Arceci *et al*, 2007)



Gambar 4: Leukemia limfoblastik akut tipe L-3 (Arceci *et al*, 2007)

g. Terapi

Terapi untuk leukemia akut dapat digolongkan menjadi dua, yaitu terapi spesifik dalam bentuk pengobatan kemoterapi, dan terapi suportif untuk mengatasi kegagalan sumsum tulang, baik karena proses leukemia sendiri atau sebagai akibat terapi (Kamima *et al*, 2009). Menurut protokol pengobatan LLA Indonesia tahun 2013 terapi LLA dibagi menjadi 2 klasifikasi berdasarkan faktor risikonya, yaitu risiko tinggi (risiko tinggi/ HR) dan risiko normal (*standard risk/ SR*). Pada pasien dengan risiko tinggi, terdapat 4 fase terapi, yaitu fase induksi, konsolidasi, reinduksi, dan rumatan (*maintenance*). Sedangkan pada pasien dengan risiko standar, terdapat 3 fase terapi, yaitu fase induksi, konsolidasi, dan rumatan (*maintenance*). (Permono & Ugrasena, 2012)

Protokol pengobatan bervariasi sesuai jenis leukemia dan jenis obat yang diberikan pada anak. Proses induksi remisi pada anak terdiri dari tiga fase : induksi, konsolidasi, intensifikasi dan rumatan (*maintenance*). Selama fase induksi (kira-kira 3 sampai 6 minggu) anak menerima berbagai agen kemoterapeutik untuk menimbulkan remisi. Periode intensif diperpanjang 2 sampai 3 minggu selama fase konsolidasi untuk memberantas keterlibatan sistem saraf pusat dan organ vital lain. Terapi rumatan diberikan selama beberapa tahun setelah diagnosis untuk memperpanjang remisi.

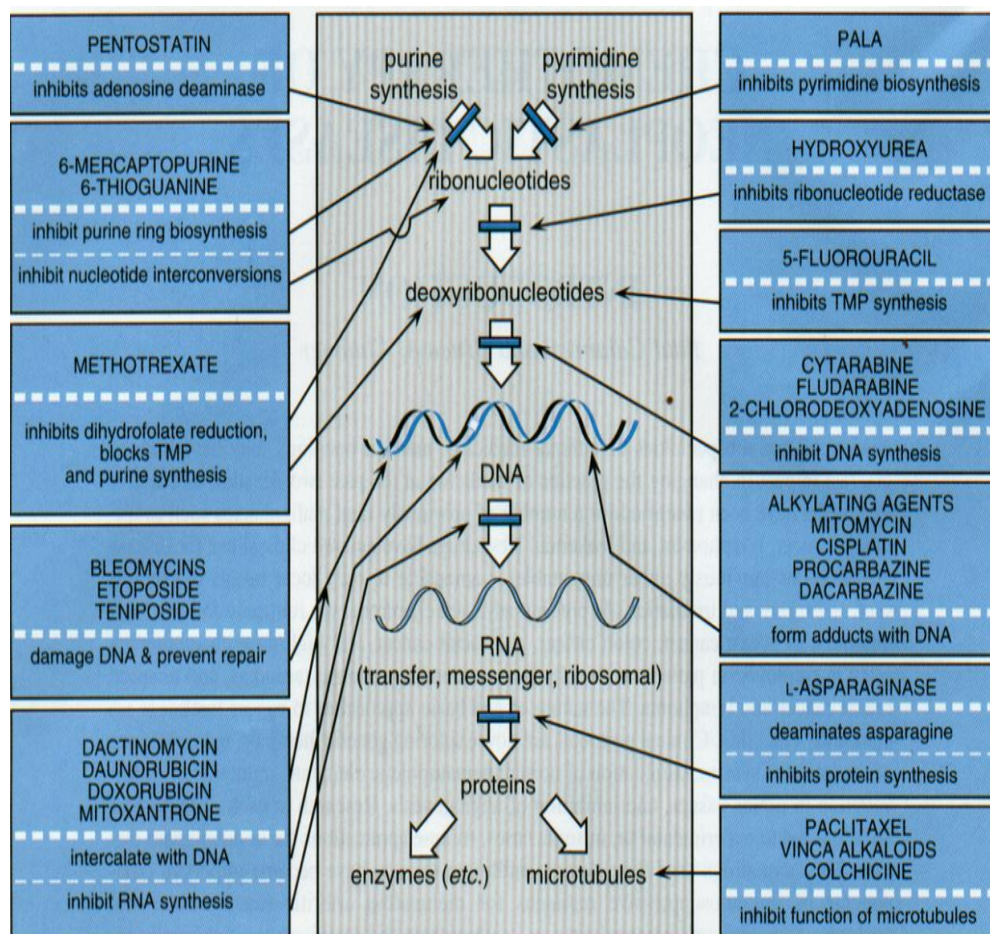
2. Metotreksat

Pengobatan kemoterapi merupakan pengobatan penyakit yang disebabkan oleh agen kimia yang biasanya digunakan untuk terapi kanker. Dasar pengobatan yaitu perbedaan antara sel kanker dan sel normal terhadap reaksi pengobatan sitostatika yang diberikan sendiri – sendiri atau secara kombinasi. Perbedaan tersebut adalah perbedaan sifat biologis, biokimia, reaksi farmakokinetik dan sifat proliferasi. Sebelum membahas mengenai cara kerja masing-masing golongan obat antineoplasma, perlu diketahui hubungan antara kerja obat antineoplasma dengan siklus sel kanker (Pui, 2011 & Lonnerholm, 2009).

Penggolongan obat kemoterapi dapat dibedakan dari mekanisme kerjanya sampai ke dalam sel dan struktur DNA, ditunjukkan dalam (gambar 5).

- a. Alkilator (agen alkilasi) yaitu melalui pembentukan ion karbonium yang sangat reaktif pada alkilasi DNA, obat yang termasuk golongan alkilator adalah meklorektamin, siklofosfamid, klorambusil dan busulfan.
- b. Antimetabolit yaitu menggantikan purin / pirimidin dalam pembentukan nukleosida supaya bisa menghambat sintesis DNA. Yang termasuk golongan antimetabolit antara lain sitarabin, metotreksat (Mtx) dan merkaptopurin.
- c. Alkaloid nabati (alkaloid vinka), cara kerjanya yaitu berikatan dengan tubulin (komponen protein mikrotubulus), yang merupakan bagian penting dari *mitotic spindle* yang dapat menyebabkan mitosis terhenti dalam metafase. Yang termasuk golongan alkaloid nabati yaitu vinkristin dan vinblastin.
- d. Golongan antibiotika seperti doksorubisin, daunorubisin, aktinomisin dan bleomisin dimana cara kerjanya membuat rantai DNA berinterkalasi yang pada akhirnya menyebabkan terputusnya rantai DNA.

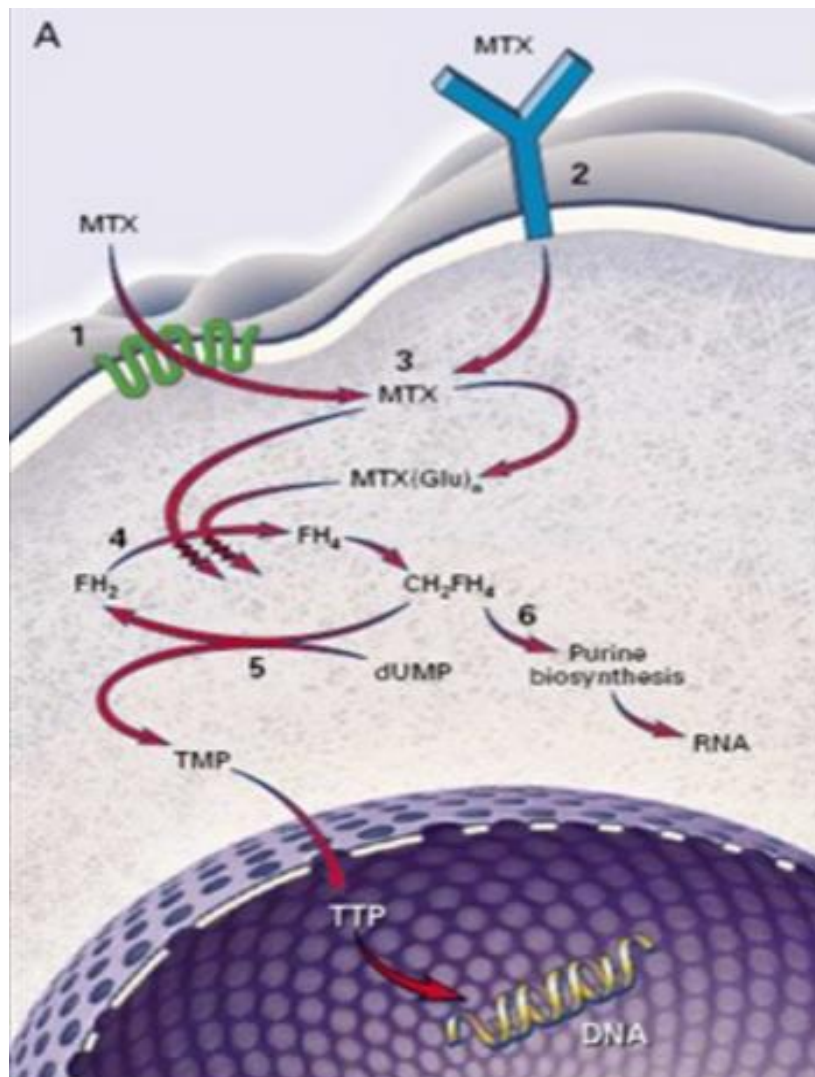
e. Hormon, hormon berikatan dengan reseptor protein pada sel kanker. Kanker yang sensitif terhadap hormon tertentu mempunyai reseptor spesifik untuk hormon tersebut, misalnya reseptor estrogen, progesteron dan kortikosteroid. Keberhasilan terapi dengan hormon tertentu ditentukan oleh banyaknya reseptor hormon tersebut pada sel kanker itu. Yang termasuk golongan hormon dan yang banyak digunakan pada kasus tumor pada anak adalah kortikosteroid (Bala *et al*, 2012; Farahmand & Sadheghian, 2010).



Gambar 5. Jenis obat kemoterapi dan mekanisme kerja di dalam sel (Bala *et al*, 2012)

Metotreksat termasuk obat anti-metabolit merupakan salah satu obat kemoterapi yang banyak digunakan. Selain digunakan untuk mengobati berbagai jenis leukemia, metotreksat juga banyak digunakan dalam pengobatan kanker payudara, kanker tulang, kanker kandung kemih (Dziurkowska, 2006).

Struktur metotreksat ditunjukkan pada (gambar 6) menyerupai molekul asam folat dengan perbedaan yang sangat tipis sehingga disebut analog asam folat yang akan menghambat enzim dihidrofolat reductase yang bertugas mensintesis DNA. Sebagai anti-metabolit metotreksat akan menghentikan proses replikasi DNA pada fase S, sehingga akan menghentikan pembelahan sel-sel kanker (Dziurkowska, 2006).



Gambar 6. Mekanisme metotreksat di DNA (Dziurkowska, 2006)

Beberapa efek samping metotreksat antara lain: (Farahmand & Sadheghian, 2010; Suchy, 2011).

a. Depresi sumsum tulang

Depresi sumsum tulang dengan berbagai akibatnya merupakan salah satu efek samping yang sering terjadi pada pengobatan dengan metotreksat. Manifestasi klinis yang timbul akibat adanya depresi sumsum tulang adalah cepat lelah atau bahkan sampai pada keadaan sesak nafas dan gagal jantung akibat dari anemia oleh karena produksi sel-sel darah merah yang menurun (Farahmand & Sadeghian, 2010).

Perdarahan juga merupakan salah satu manifestasi klinis dari depresi sumsum tulang akibat dari penurunan dari jumlah produksi trombosit. Selain itu yang paling sering terjadi adalah lebih mudahnya tubuh terkena infeksi sebagai akibat dari penurunan produksi sel darah putih, sehingga biasanya sebelum dimulai pengobatan dengan metotreksat penderita terlebih dahulu mendapat beberapa vaksinasi untuk melindungi tubuh dari bahaya infeksi yang mungkin terjadi selama menjalani pengobatan dengan metotreksat (Suchy, 2011).

b. Kerusakan mukosa.

Kerusakan mukosa akan berakibat berbagai macam manifestasi klinis sesuai dengan yang terkena seperti misalnya stomatitis dan perdarahan saluran cerna. Bagi penderita *peptic ulcer* dan kolitis ulserosa perlu mendapat perhatian khusus.

c. Gagal ginjal akut

Terutama pada penggunaan dosis tinggi/*high dose* dan penggunaan bersamaan obat kemoterapi lain yang bersifat nefrotoksik. Untuk mencegah terjadinya gagal ginjal dibutuhkan hidrasi cairan dan juga perlu dilakukan alkalinisasi urin untuk mengurangi keasaman urin.

d. Gangguan hati

Peningkatan enzim hati (transaminase) dan penyakit hati kronis (fibrosis, sirosis). Pemantauan fungsi hati harus dilakukan untuk mencegah kerusakan hati lebih lanjut.

e. Gangguan sistem saraf

Dapat terjadi kejang terutama pada pasien leukemia akut, pada dosis tinggi/*high dose* dapat terjadi *stroke-like encephalopathy*. Pada

penggunaan secara intratekal dapat terjadi efek samping myelopati dan leukoensefalopati kronis.

f. Kerontokan rambut.

g. Penurunan nafsu makan (Farahmand & Sadeghian, 2010).

3. Drug Induced Liver Injury (DILI)

a. Definisi

Kerusakan hati yang berkaitan dengan gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh karena terpapar obat merupakan definisi dari DILI. DILI adalah peningkatan enzim transaminase SGPT dan SGOT lebih dari dua sampai tiga kali dari batas atas nilai normal, peningkatan level *alkaline phosphatase* (ALP) lebih dari dua kali dari batas atas nilai normal, atau peningkatan bilirubin total lebih dari dua kali dari batas atas nilai normal jika berkaitan dengan peningkatan *alanine aminotransferase* atau *alkaline phosphatase* (Suchy, 2011; Victor *et al*, 2004).

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati berperan sentral dalam memetabolisme beberapa obat. Hati merupakan organ lintas pertama dari obat yang diabsorpsi dari mukosa lambung dan mukosa usus halus sebelum mencapai bagian tubuh lainnya (Mitra & Metcalf, 2012).

Obat akan mengalami biotransformasi oleh hati. Biotransformasi mempunyai dua tahap, pertama disebut tahap aktivasi dan kedua disebut tahap detoksifikasi, fungsi tersebut akan mengakibatkan hati mempunyai risiko tinggi untuk mengalami intoksikasi oleh obat-obatan. Obat yang menyebabkan terjadinya hepatotoksik pada proses keseimbangan ini sangat kritis sehingga penggunaannya harus hati-hati (Ramachandran, 2009; Huang, 2009).

Metabolisme obat-obatan terjadi di mikrosom sel hati, obat yang telah larut dalam air tentu tidak lagi memerlukan metabolisme di hati. Sebagian obat bersifat lipofilik sehingga mampu menembus membran sel usus (Njoku, 2014). Obat kemudian diubah dan diekskresikan ke

dalam urin atau empedu. Biotransformasi hepatik ini melibatkan jalur oksidatif utama, enzim yang terlibat adalah sitokrom C reduktase dan sitokrom P450. (Lee & Senior, 2005). DILI merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan asing yang memasuki tubuh (Davern, 2012).

b. Epidemiologi

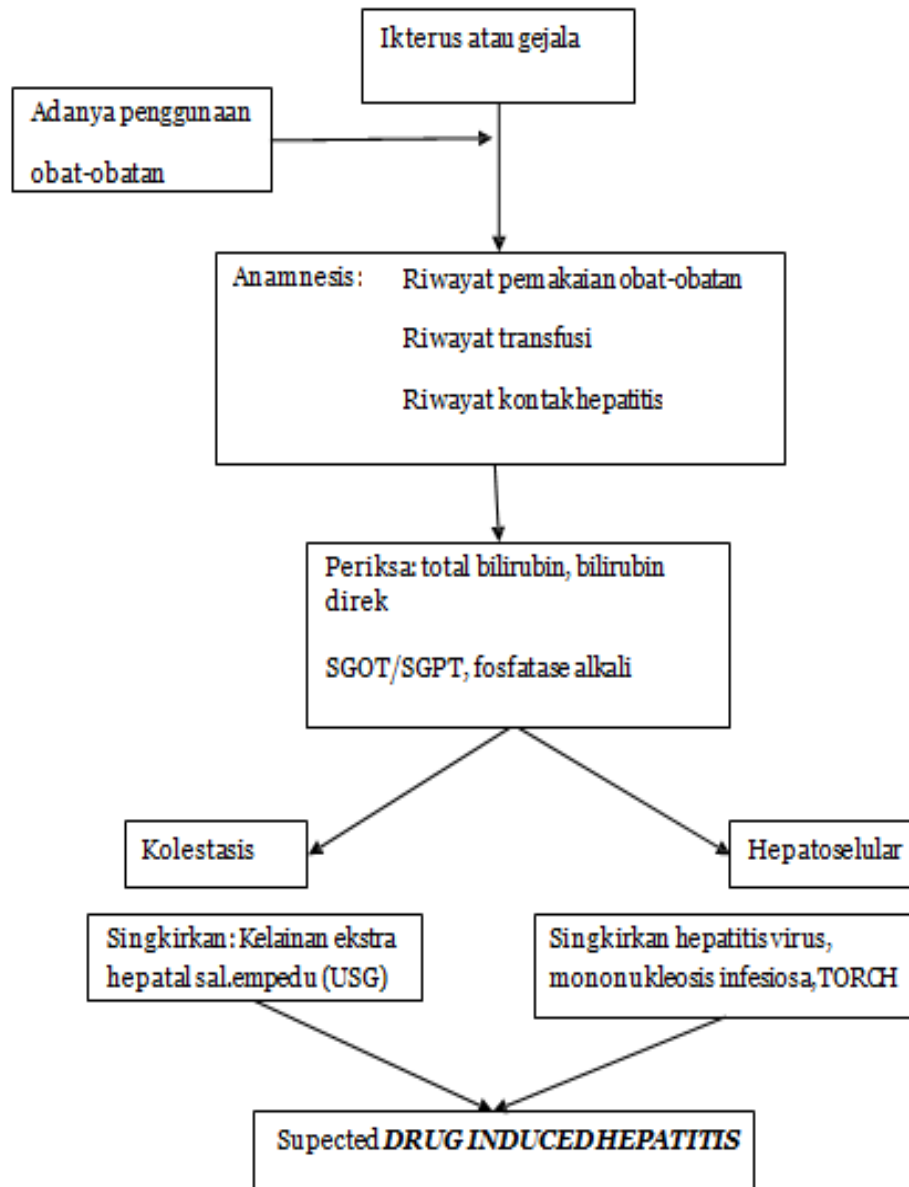
Angka kejadian DILI sebagian besar tidak diketahui dengan pasti, hal ini dikarenakan penelitian prospektif pada populasi yang berhubungan dengan kerusakan hati yang diakibatkan oleh obat masih relatif rendah. Angka kejadian DILI pada populasi umum diperkirakan 1–2 kasus per 100.000 orang pertahun. Pada pusat rujukan tersier kira-kira terdapat 1,2% hingga 6,6% kasus penyakit hati akut yang diakibatkan oleh DILI (Watkins, 2006; Rabinowic & Shibolet, 2015).

Sherlock (1993) melaporkan sekitar 2% dari semua kasus ikterus yang dirawat adalah disebabkan oleh penggunaan obat. Sekitar seperempat kasus kegagalan hati fulminan di Amerika Serikat berhubungan dengan pemakaian obat serta 4 dari 23 kasus hepatitis kronis aktif (Watkins, 2006). Sedangkan estimasi insiden DILI adalah 14 per 100.000 pasien per tahun pada penelitian prospektif yang dilakukan di Prancis bagian utara, yang berarti 10 kali lebih tinggi dari rata-rata yang dilaporkan oleh penelitian lain. Laporan terbaru mengindikasikan bahwa DILI terjadi dalam 1/100 pasien yang dirawat di bagian penyakit dalam. DILI adalah kejadian yang jarang tetapi terkadang menjadi penyakit yang serius (Wang & Yao, 2013).

c. Etiologi

Kerusakan hati dapat menyertai inhalasi, ingesti atau pemberian secara parenteral dari sejumlah obat farmakologis dan bahan kimia. Terdapat kurang lebih 900 jenis obat, toksin dan herbal yang telah

dilaporkan dapat mengakibatkan kerusakan pada sel-sel hati (Verma & Kaplowitz, 2009).



Gambar 7. Bagan alur penegakan diagnosis DILI (Purnomo, 2012).

d. Diagnosis

Penegakan diagnosis terhadap DILI merupakan hal yang sulit dikarenakan tidak ada satupun pemeriksaan penunjang tunggal termasuk biopsi hati yang dapat digunakan sebagai dasar diagnosis. Pada (bagan 2) diatas dijelaskan alur membuat diagnosis DILI, dimana penegakan

dilakukan dari proses anamnesis, munculnya gejala klinis, pemeriksaan penunjang dan menyingkirkan kelainan-kelainan yang menyebabkan diagnose menjadi kabur.

Berdasarkan *The councils for international organizations of medical sciences* (CIOMS) DILI dibagi menjadi tiga tipe ditunjukkan juga pada (tabel 1) (Labbe, 2008; Lopez & Hendrickson, 2014).

1. Tipe Hepatoseluler / Parenkimal

Tipe hepatoseluler didefinisikan sebagai peningkatan SGPT dan SGOT $> 2-3$ kali batas atas nilai normal (ULN = *upper limit of normal*) yang keduanya terjadi peningkatan terhadap batas atas nilai normal. Kerusakan hati lebih berat terjadi pada tipe hepatoseluler daripada tipe kolestasis atau campuran, dan pasien dengan peningkatan bilirubin level pada kerusakan hati hepatoseluler mengindikasikan kerusakan hati yang serius dengan tingkat kematian yang tinggi. Tipe ini ditemukan rata-rata 0,7% sampai 1,3% dari 100.000 individu yang menerima pemberian obat (Purnomo, 2012).

2. Tipe Kolestasis

Tipe kolestasis didefinisikan sebagai peningkatan ALP > 2 kali ULN.

3. Tipe Campuran

Tipe campuran didefinisikan sebagai peningkatan SGPT > 2 kali ULN dan bilirubin total $2 < R < 5$. Pasien dengan tipe kolestasis atau campuran lebih sering berkembang menjadi penyakit kronik daripada tipe hepatoseluler.

Tabel 1. Peningkatan *enzim transaminase* terhadap obat (Victor *et al*, 2004).

Drug*	Biochemical Response†		Pathologic Finding
	AST-ALT	ALP	
Acetaminophen	8–500×	<3×	Zone 3 necrosis
Amiodarone	1–5×	V×	Steatohepatitis, phospholipidosis
Amoxicillin/ clavulanic acid	>3×	>3×	Cholestasis, hepatitis
Aspirin	3–20×	<3×	Nonzonal necrosis, steatosis (Reye)
Azathioprine/6-MP	>3×	>3×	Cholestasis, hepatitis
Carbamazepine	>3×	V×	Hepatitis (children), granulomatosis
Cyclosporine	<3×	>3×	Cholestasis
Erythromycin	<3×	>3×	Hepatitis/cholestasis
Estrogens	<5×	<3×	Cholestasis
Halothane	8–500×	<3×	Acute hepatitis (zone 3 necrosis)
Isoniazid	8–500×	<3×	Acute hepatitis
Ketoconazole	>3×	V×	Zone 3 necrosis
Methotrexate	1–3×	1–3×	Steatosis and fibrosis
Minocycline	>3×	<3×	Hepatocellular necrosis
Pemoline	>3×	V×	Hepatocellular
Phenobarbital	>3×	V×	Acute hepatitis
Phenytoin	>3–8×	<3×	Focal necrosis, granulomas
Propylthiouracil	>3×	V×	Hepatocellular
Sulfonamides	>3×	V×	Hepatocellular, granulomas, cholestasis
Valproic acid	8–20×	<3×	Steatosis, hepatocellular

e. Patofisiologi Dan Mekanisme DILI

1. Metabolisme Obat

Secara patofisiologi, obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada hati dibedakan atas dua golongan yaitu *predictable* dan *unpredictable*.

1.1 *Predictable drug reactions* / reaksi intrinsik

Merupakan obat yang dapat dipastikan selalu akan menimbulkan kerusakan sel hepar bila diberikan kepada setiap penderita dengan dosis yang cukup tinggi. Dari golongan ini ada obat yang langsung merusak sel hati, ada pula yang merusak secara tidak langsung yaitu dengan mengacaukan metabolisme atau faal sel hati. Obat hepatotoksik *predictable* yang langsung merusak sel hati umumnya tidak digunakan

lagi untuk pengobatan. Contohnya ialah karbon tetraklorid dan kloroform. Hepatotoksin yang predictable yang merusak secara tidak langsung masih banyak yang dipakai misalnya parasetamol, tetrasiklin, metotreksat, etanol, steroid kontrasepsi dan rifampisin. Tetrasiklin, etanol dan metotreksat menimbulkan steatosis yaitu degenerasi lemak pada sel hati. Parasetamol menimbulkan nekrosis, sedangkan steroid kontrasepsi dan steroid yang mengalami alkilasi pada atom C-17 menimbulkan ikterus akibat terhambatnya pengeluaran empedu (Rosalina, 2012).

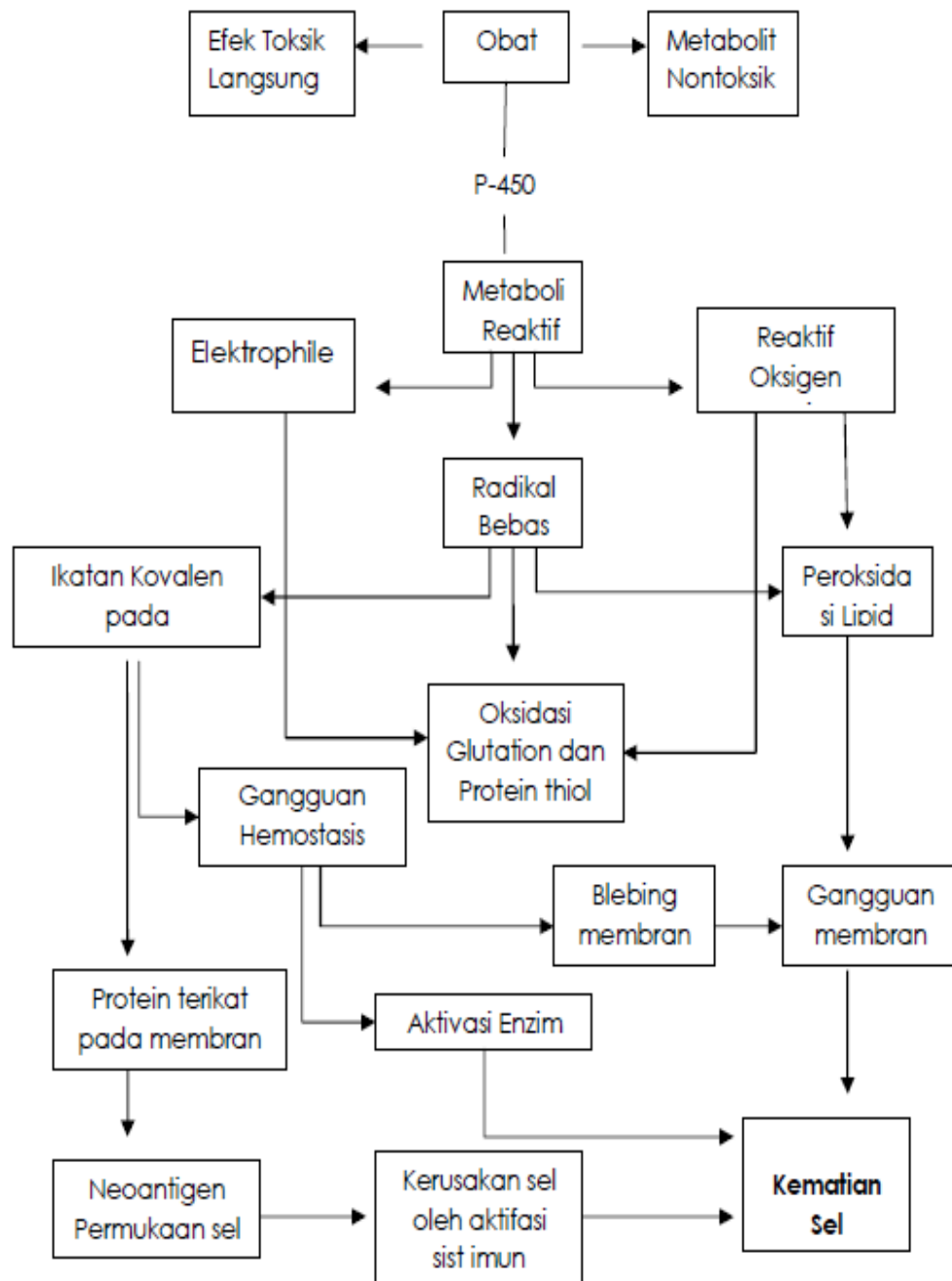
1.2 *Unpredictable drug reactions / idiosyncratic drug reactions:*

Kerusakan hati yang timbul disini bukan disebabkan karena toksisitas intrinsik dari obat, tetapi karena adanya reaksi idiosinkrasi yang hanya terjadi pada orang-orang tertentu. Ciri dari kelainan yang bersifat idiosinkrasi ini ialah timbulnya tidak dapat diramalkan dan biasanya hanya terjadi pada sejumlah kecil orang yang rentan (Rosalina, 2012).

Sebagian besar obat bersifat lipofilik sehingga membuat mereka mampu menembus membran sel intestinal. Obat kemudian diubah lebih hidrofilik melalui proses-proses biokimiawi di dalam hepatosit, menghasilkan produk-produk larut air yang diekskresi ke dalam urin atau empedu. Biotransformasi hepatic ini melibatkan jalur oksidatif utamanya melalui sistem enzim sitokrom P-450 (Holt & Ju, 2006).

Metabolisme obat oleh hati atau biotransformasi terjadi dalam mikrosom sel melalui sistem enzim yang sangat komplek. Perubahan ini terjadi melalui 2 tahap yaitu aktivasi dan detoksifikasi. Tahap pertama terjadi oksidasi, reduksi dan penambahan gugus hidroksil sedangkan pada tahap kedua atau tahap konjugasi terjadi metabolisme bahan yang menjadi lebih polar sehingga mudah lebih larut dalam air yang kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui traktus urinarius dan sistem bilier. Dikatakan ada beberapa faktor yang mempengaruhi metabolisme obat di mikrosom hati antara lain adalah: (1) penurunan aktivitas sesuai dengan pertambahan umur (2) kurang

gizi (3) terjadinya kompetisi dalam metabolisme obat pada penggunaan obat kombinasi, dan (4) pada penderita penyakit hati (Purnomo, 2012).



Gambar 8. Patofisiologi obat menyebabkan kerusakan sel hati (Rosalina,2012)

2. Peran hati dalam metabolisme obat

Metabolisme toksin dan obat pada hati dikatalisis oleh tiga kelas

enzim *oksidoreduktase*, *hydrolase*, dan *transferase*. Ada dua jenis reaksi yang terjadi, pertama pembentukan hidroksil, karboksil atau amino pada molekul obat, dan kedua adalah proses konjugasi obat.

Proses pertama adalah reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis sehingga obat mudah dikonjugasi. Konjugasi biasanya akan menghasilkan glukoronida (Rangnekar & Fontana 2011; Norris *et al.* 2008). Yang memegang peranan dalam metabolisme ini adalah sitokrom P450. Reaksi fase 2 (reaksi konjugasi), disini zat yang polar meliputi asetat, asam amino, sulfat, asam glukuronat, dan glutathion berikatan secara kovalen dengan obat. Reaksi fase 2 ini kadang bekerja sebagai substrat obat yang telah dimetabolisme lewat fase 1 dan reaksi ini akan meningkatkan kelarutan obat (Holt & Ju, 2006).

Banyak zat yang dapat langsung mengalami metabolisme tipe 2 tanpa mengalami reaksi tipe 1. Seperti yang didiskusikan sebelumnya reaksi tipe 1 mengakibatkan pembentukan metabolit yang lebih aktif secara kimia dan mengakibatkan kerusakan sel. Fungsi fase 2 adalah melemahkan produk metabolisme reaksi tipe 1 ini dengan pengikatan bahan yang polar (contoh: glutathion), atau dapat juga hasil metabolisme obat induk pada reaksi tipe 1 (Rangnekar & Fontana 2011).

Sistem enzim yang berperan dalam detoksifikasi (Rosalina, 2012) :

1. Sistem tahap I

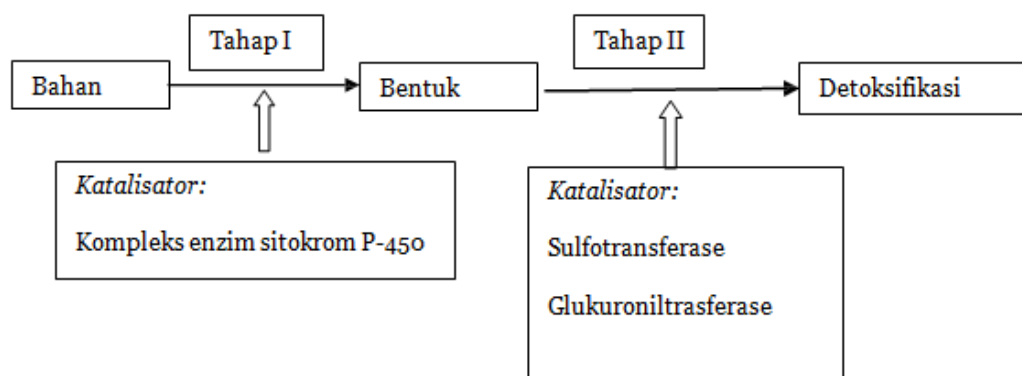
Sistem detoksifikasi tahap I, melibatkan terutama enzim supergene sitokrom P-450, secara umum merupakan enzim pertahanan pertama melawan bahan asing. Sebagian besar bahan kimia dimetabolisme melalui biotransformasi tahap I. Pada reaksi umum tahap I, enzim sitokrom P-450 (CYP450) menggunakan oksigen dan sebagai kofaktor, NADH, untuk menambah kelompok reaktif, misalnya hidroksil radikal. Sebagai hasil dari tahap ini dalam detoksifikasi, diproduksi suatu molekul reaktif yang lebih toksik daripada molekul awal. Apabila molekul reaktif ini tidak berlanjut pada metabolisme selanjutnya, yaitu tahap II (konjugasi), dapat menyebabkan kerusakan pada protein, RNA, dan DNA di dalam sel.

Beberapa penelitian menunjukkan bukti terhadap hubungan antara terjadinya induksi tahap I dan/atau berkurangnya aktivitas tahap II dengan meningkatnya resiko penyakit, misalnya kanker, SLE, dan penyakit Parkinson.

2. Sistem tahap II

Reaksi konjugasi pada tahap II umumnya mengikuti aktivasi tahap I, dimana akan mengakibatkan xenobiotik yang telah larut air dapat diekskresikan melalui urin atau empedu. Beberapa macam reaksi konjugasi terdapat di dalam tubuh, termasuk glukoronidasi, sulfas, dan konjugasi glutathion serta asam amino. Reaksi ini memerlukan kofaktor yang tercukupi melalui makanan.

Banyak yang diketahui mengenai peran dari sistem enzim tahap I pada metabolisme bahan kimia seperti halnya aktivasinya oleh racun lingkungan dan komponen makanan tertentu. Walau begitu, peran detoksifikasi tahap I pada praktek klinik tidak terlalu diperhatikan. Kontribusi dari sistem tahap II lebih diperhatikan dalam penelitian dan praktek klinik dan hanya sedikit yang diketahui saat ini mengenai peran sistem detoksifikasi pada metabolisme zat endogen (Rosalina, 2012).



Gambar 9 Metabolisme obat tahap I dan II (Rosalina, 2012).

3. Hubungan Metotreksat Dengan Kejadian DILI

Mekanisme kerusakan hati karena obat yang mempengaruhi protein transport pada membran kanalikuli dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis hepatosit karena asam empedu. Terjadi penumpukan asam-

asam empedu di dalam hati karena gangguan transport pada kanalikuli yang menghasilkan translokasi fas sitoplasmik ke membran plasma, dimana reseptor-reseptor ini mengalami pengelompokan sendiri dan memacu kematian sel melalui apoptosis. Disamping itu, banyak reaksi hepatoseluler melibatkan sistem sitokrom P-450 yang mengandung heme dan menghasilkan reaksi-reaksi energi tinggi yang dapat membuat ikatan kovalen obat dengan enzim, sehingga menghasilkan ikatan baru yang tidak punya peran (Davern, 2012).

Pada (gambar 10) menerangkan tentang kompleks enzim obat ini bermigrasi ke permukaan sel di dalam vesikel-vesikel untuk berperan sebagai imunogen-imunogen sasaran serangan sitolitik sel T, merangsang respons imun multifaset yang melibatkan sel-sel sitotoksik dan berbagai sitokin. Obat-obat tertentu menghambat fungsi mitokondria dengan efek ganda pada beta-oksidasi dan enzim-enzim rantai respirasi. Metabolit toksis yang dikeluarkan dalam empedu dapat merusak epitel saluran empedu. Kerusakan dari sel hepar terjadi pada pola spesifik dari organelle intraseluler dengan melalui 6 cara (Labbe, 2008).

1. Kerusakan hepatosit

Ikatan kovalen dari obat ke protein intraseluler dapat menyebabkan penurunan ATP, menyebabkan gangguan aktin. Kegagalan perakitan benang-benang aktin di permukaan hepatosit menyebabkan rupturnya membran hepatosit.

2. Gangguan protein transport

Obat yang mempengaruhi protein transport di membran kanalikuli dapat mengganggu aliran empedu. Hilangnya proses pembentukan vili dan gangguan pompa transport misal *multidrug resistance-associated protein* (MRP3) menghambat ekskresi bilirubin, menyebabkan kolestasis.

3. Aktivasi sel T sitolitik

Ikatan kovalen dari obat pada enzim P-450 dianggap imunogen, mengaktifkan sel T dan sitokin dan menstimulasi respon imun multifaset.

4. Apoptosis hepatosit

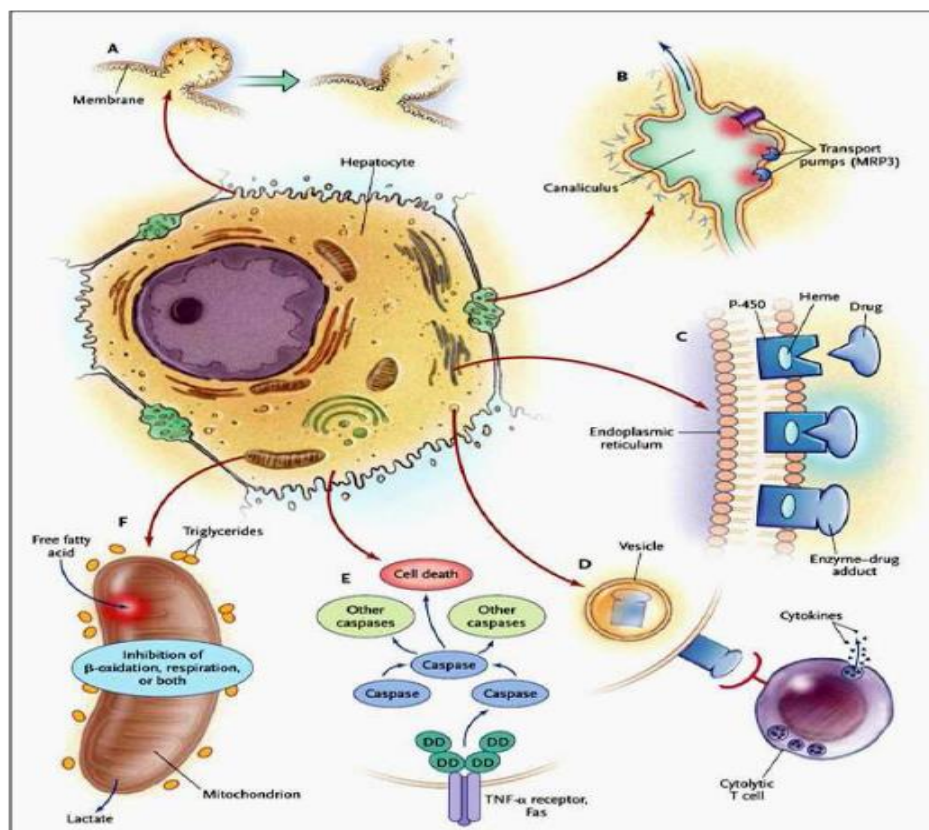
Aktivasi jalur apoptosis oleh reseptor Fas $\text{TNF-}\alpha$ menyebabkan berkumpulnya caspase interseluler, yang berakibat pada kematian sel terprogram (apoptosis).

5. Gangguan mitokondria

Beberapa obat menghambat fungsi mitokondria dengan efek ganda pada I-oksidasi (mempengaruhi produksi energi dengan cara menghambat sintesis dinucleotide adenine nicotinamide dan dinucleotide adenine flavin, yang menyebabkan menurunnya produksi ATP dan enzim rantai respirasi).

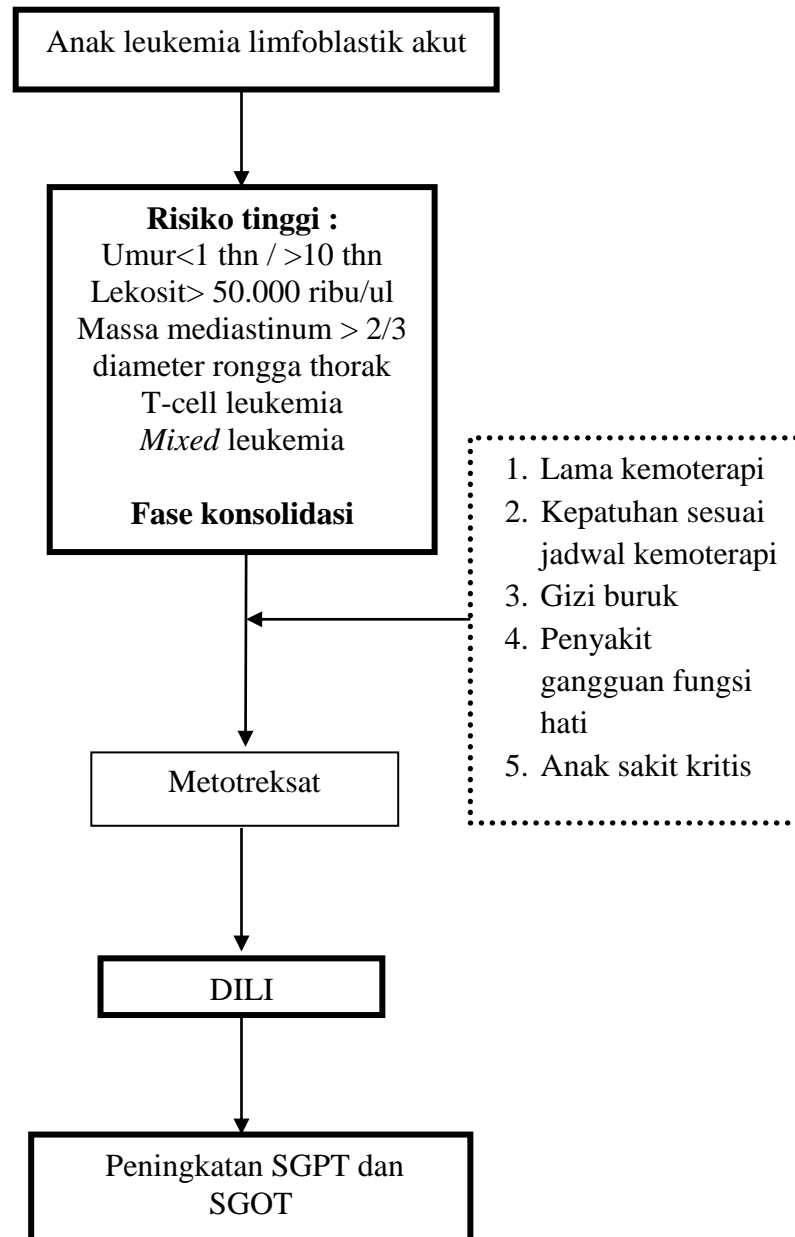
6. Kerusakan duktus biliaris

Metabolik racun yang diekskresikan di empedu dapat menyebabkan kerusakan epitel duktus biliaris (Suk & Kim, 2012).



Gambar 10. Mekanisme Hepatotoksik (Labbe, 2008).

B. Kerangka Konsep



Keterangan

- = ranah penelitian
- = variabel antara
- = variabel perancu

C. Penjelasan Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini terdapat variabel bebas yaitu metotreksat yang diberikan pada pasien leukemia limfoblastik akut risiko tinggi sedangkan variabel tergantung nya adalah kadar SGPT dan SGOT. Faktor perancu dalam penelitian ini yaitu lama kemoterapi, malnutrisi, kepatuhan kontrol sesuai jadwal kemoterapi, riwayat gangguan fungsi hati dan anak yang dirawat dengan sakit kritis.

Penjelasan pasien anak yang sudah tegak terdiagnosis sebagai leukemia limfoblastik akut menyetujui dilakukan kemoterapi dimana kemoterapi merupakan obat yang berguna untuk membunuh atau menghentikan proses pembelahan sel-sel kanker. Pada kemoterapi untuk LLA terdapat dua jenis protokol kemoterapi yaitu protokol risiko tinggi dan protokol risiko biasa. Pemberian kemoterapi diduga menimbulkan efek samping berupa kerusakan hati atau yang disebut dengan DILI, maka untuk pembuktian dilakukan pemeriksaan tes fungsi hati yang peka terhadap DILI yaitu pemeriksaan SGPT dan SGOT.

D. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian metotreksat terhadap peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada pasien dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi pada fase konsolidasi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional untuk mengetahui hubungan antara nilai SGPT dan SGOT dengan kejadian *drug induced liver injury* pada pasien anak leukemia limfoblastik akut risiko tinggi yang diberikan metotreksat pada fase konsolidasi di Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta.

B. Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan bangsal hematologi-onkologi bagian Ilmu Kesehatan Anak di rumah sakit dr. Moewardi Surakarta. Waktu penelitian dilakukan pada bulan September dan Oktober 2016.

C. Populasi

1. Populasi target : pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi.
2. Populasi terjangkau : pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi di fase konsolidasi yang mendapatkan kemoterapi di rumah sakit dr. Moewardi Surakarta.

D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif terhadap pasien anak leukemia limfoblastik akut yang datang ke bangsal anak hematologi-onkologi untuk menjalani terapi dengan protokol kemoterapi leukemia limfoblastik akut pada fase konsolidasi dan telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi sampai besar sampel minimal terpenuhi.

1. Kriteria inklusi

Pasien anak yang telah terdiagnosis leukemia limfoblastik akut risiko tinggi pada fase konsolidasi yang di rawat di rumah sakit dr. Moewardi Surakarta

Orang tua pasien memberikan persetujuan

2. Kriteria eksklusi

- a. Pasien leukemia limfoblastik akut dengan gizi buruk
- b. Pasien leukemia limfoblastik akut dengan penyakit gangguan fungsi hati
- c. Pasien leukemia limfoblastik akut yang dirawat dengan sakit kritis

E. Besar Sampel

Rumus ukuran besar sampel untuk beda proporsi dari dua populasi untuk studi hipotesis terhadap rerata dua populasi berpasangan: (Alatas, 2011).

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right]^2$$

n : besar subjek tiap perlakuan

Sd : simpang baku dari rerata selisish

Z α : 1,96 (ditetapkan)

Z β : 0,842 (ditetapkan)

d : beda rerata

Pada penelitian dilakukan penghitungan jumlah subyek didapatkan sejumlah minimal 17 anak. Namun pada penelitian ini diambil subyek sebesar 20 anak. Pengambilan subyek penelitian dilakukan dengan metode konsekutif setiap pasien anak yang datang berobat (kontrol) di poli anak maupun rawat inap di bangsal anak hematologi onkologi.

F. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : metotreksat
2. Variabel terikat : kadar SGPT dan SGOT

G. Definisi Operasional Variable Penelitian

1. Leukemia limfoblastik akut (LLA)

adalah penyakit keganasan yang berciri khas infiltrasi progresif dari sel limfoid imatur dari sumsum tulang dan organ limfatik yang dikenal sebagai limfoblas. Penegakkan diagnosis dengan BMP atau aspirasi sumsum tulang dengan ditemukan jumlah sel blast $> 1000/\text{mm}^3$.

2. Risiko tinggi (*High Risk*)

Risiko tinggi merupakan suatu klasifikasi dari LLA dimana menunjukkan tingkat prognosis yang buruk. Beberapa kriteria risiko tinggi adalah bila jumlah leukosit darah tepi $>50.000/\text{ml}$, ditemukan sel *blast* pada susunan saraf pusat, jumlah total *blast* setelah 1 minggu diterapi lebih dari $1000/\text{mm}^3$, ada massa di mediastinum, dan umur <1 tahun atau >10 tahun. Pasien yang berusia antara 1 dan 9 tahun dengan awal WBC (*white blood count*) $<50.000 / \text{mm}^3$ yang mencakup dua pertiga dari pasien pre-B LLA, memiliki angka ketahanan hidup 4 tahun sebanyak 80% termasuk dalam kategori. (Lonnerholm, 2009).

3. Fase Konsolidasi

Merupakan fase terapi yang menggunakan dosis tinggi dari beragam obat kemoterapi dimana ditujukan untuk mengeliminasi penyakit atau mengurangi beban tumor ke tingkat yang sangat rendah. Fase konsolidasi berlangsung selama 6 minggu. Dosis kemoterapi mendekati batas toleransi pasien dan selama intensifikasi pasien mungkin memerlukan bantuan yang cukup banyak.

4. DILI

DILI merupakan kerusakan hati yang berkaitan dengan gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh karena terpapar obat (Davern, 2012). Definisi DILI ditegakkan bila terdapat peningkatan SGPT / SGOT $> 2-3$ kali dari nilai normal. DILI dibagi menjadi 3 tipe yaitu tipe hepatoseluler, tipe kolestasis dan tipe campuran. Dimana di penelitian ini mencari kerusakan hati berdasarkan tipe hepatoseluler (Rosalina, 2012).

5. SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*)

SGPT atau juga dinamakan ALT (*Alanin Aminotransferase*) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada sel hati serta efektif untuk mendiagnosis destruksi hepatoseluler. Enzim ini dalam jumlah yang kecil dijumpai pada otot jantung, ginjal dan otot rangka. Pada umumnya nilai tes SGPT/ALT lebih tinggi daripada SGOT/AST pada kerusakan parenkim hati akut, sedangkan pada proses kronis didapat sebaliknya. Satuan untuk SGPT berupa U/L. Nilai normal dari pemeriksaan SGPT di Rumah Sakit Dr.

Moewardi < 35 U/L, berdasarkan alat advia 1800. Skala pengukuran kadar SGPT adalah skala numerik.

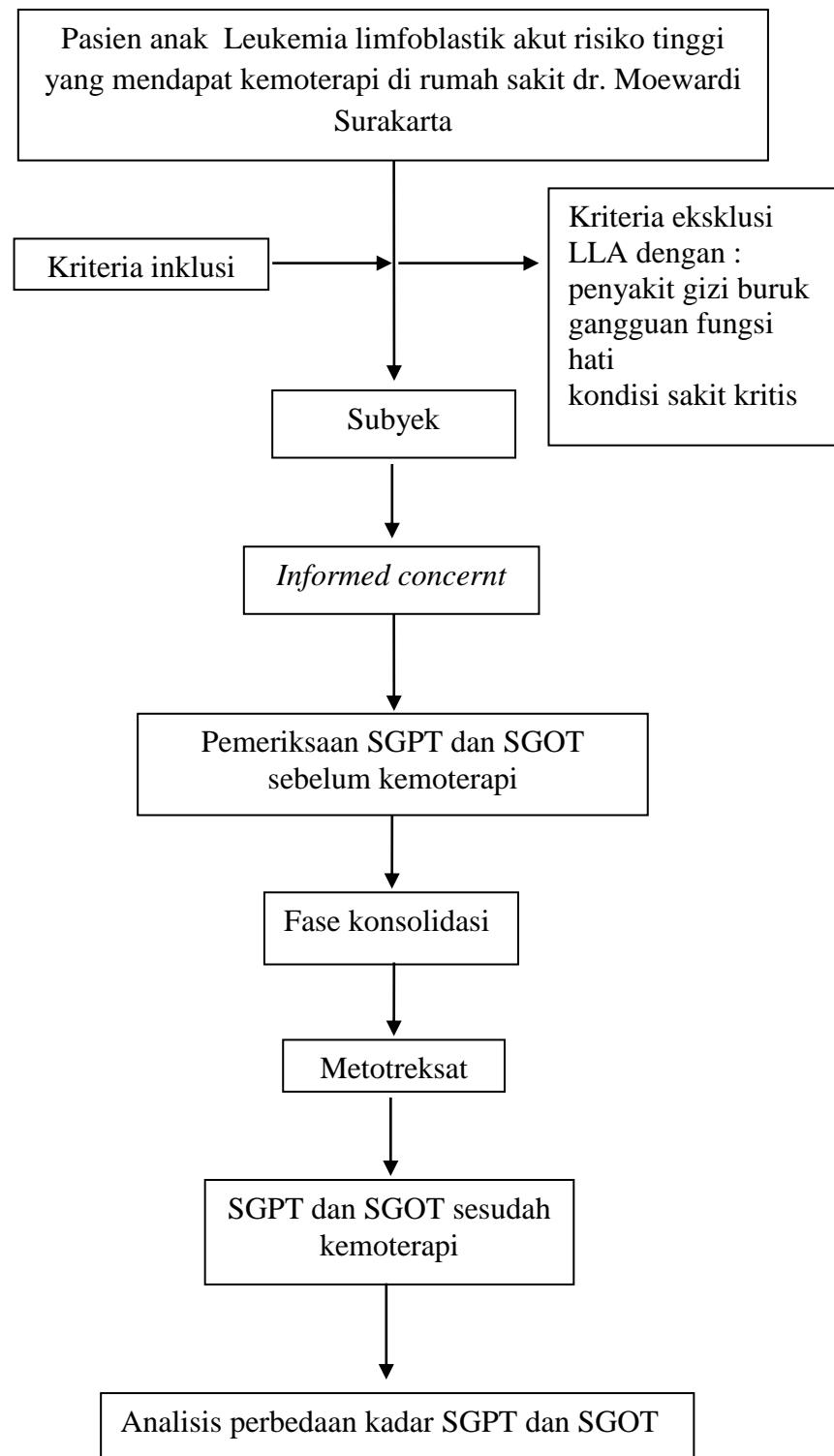
6. SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*)

SGOT atau juga dinamakan AST (*Aspartat Aminotransferase*) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah dijumpai dalam darah, kecuali jika terjadi cedera seluler, kemudian dalam jumlah banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Satuan dari SGOT berupa U/L. Satuan untuk SGPT berupa U/L. Nilai normal dari pemeriksaan SGOT di Rumah Sakit Dr. Moewardi < 30 U/L, berdasarkan alat advia 1800. Skala pengukuran kadar SGPT adalah skala numerik.

H. Cara Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan setelah sejumlah sampel yang terpilih menandatangani *informed consent*, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT pada saat pasien datang untuk kemoterapi LLA di fase konsolidasi. Penelitian dapat dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari komite etik yang ada di rumah sakit dr. Moewardi Surakarta.

I. Alur Penelitian



J. Izin Subyek Penelitian

Penelitian ini dilakukan atas persetujuan orangtua atau wali dengan cara menandatangani *informed consent* yang diajukan oleh peneliti, setelah sebelumnya mendapat penjelasan mengenai tujuan dan manfaat dari penelitian tersebut.

K. Pengolahan Data

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program SPSS 17.0. Data disajikan dalam bentuk $\text{mean} \pm \text{SD}$. Untuk menguji perbedaan kadar SGPT dan SGOT diantara kedua kelompok digunakan uji t independen jika distribusi data normal. Jika distribusi data tidak normal digunakan uji Wilcoxon (Murti, 2012). Karakteristik dasar subyek penelitian adalah usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, status gizi, kemoterapi risiko tinggi. Variabel bebas dideskripsikan dalam skala nominal yaitu metotreksat. Variabel tergantung dinyatakan dalam skala numerik SGPT dan SGOT. Perbedaan kadar SGPT dan SGOT antara dianalisis dengan uji t independen apabila sebaran data normal.

